

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N° 228

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PRÉSENTÉE PAR

Antonio DORADO Y RUIZ

Né le 17 Mai 1904 à CANADON (Cuba)

**Étude sur les rapports
de la Grossesse avec
les Maladies allergiques**

Président : F. BEZANÇON, Professeur

René DRIVON, Imprimeur
8, Rue Saint-Séverin, Paris V°

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PRÉSENTÉE PAR

Antonio DORADO Y RUIZ

Né le 17 Mai 1904 à CANADON (Cuba)

**Étude sur les rapports
de la Grossesse avec
les Maladies allergiques**

Président : F. BEZANÇON, Professeur

René DRIVON, Imprimeur
8, Rue Saint-Séverin, Paris V°

LE DOYEN ROUSSY.

I. — PROFESSEURS.

MM.

Anatomie	ROUVIERE
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRÉ
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN
Pathologie médicale	ABRAMI
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	HARVIER
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
	LOEPEP
Clinique médicale	CARNOT
	CLERC
Hygiène et clinique de la première enfance.....	Marcel LABBÉ
Clinique des maladies des enfants.....	LEREBoullet
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	NOBÉCOURT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques....	H. CLAUDE
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN
	LEMIERRE
	CUNEO
Clinique chirurgicale	GOSSET
	GRÉGOIRE
Clinique ophtalmologique	LENORMANT
Clinique urologique	TERRIEN
	MARION
Clinique d'accouchements	BRINDEAU
	COUVELAIRE
Clinique gynécologique	JEANNIN
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	MOCQUOT
Clinique thérapeutique médicale	OMBREDANNE
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL
Clinique de la Tuberculose	SERGEANT
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte....	BEZANÇON
Clinique cardiologie	MATHIEU
	LAUBRY
	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire	MULON
	OLIVIER
	VERNE



II. — AGREGES EN EXERCICE.

MM.

AMELINE.. Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY..... Pathologie médicale.
BENARD (Henri). Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne). Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin)..... Hydrologie
BOULIN Pathologie médicale.
BULLIARD Histologie
CATHALA Pathologie médicale.
CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
COSTE Pathologie médicale.
DOGNON Physique.
FEY Urologie
FUNCK..... Pathologie chirurgicale.
GALLIARD Parasitologie.
GASTINEL Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
GAYET Physiologie.
DE GENNES..... Pathologie médicale.
GIROUD Histologie.
HAGNENAU... Pathologie médicale.
HALPHEN.... Oto-rhino-laryngologie
HAZARD Pharmacologie.
HUGUENIN.. Anatomie pathologique.
JOANNON Hygiène.
LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL..... Obstétrique.
LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.
LELONG..... Pathologie médicale.
LEMAIRE.. Pathologie expérimentale.
LEVEUF.... Pathologie chirurgicale.
Mlle J. LEVY..... Pharmacologie.
LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
MÉNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.
MOLLARET.... Pathologie médicale.
MOREAU..... Pathologie médicale.
MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN..... Pathologie médicale.
OBERLING.. Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIEVRE..... Médecine légale.
PORTES Obstétrique.
RENARD Ophtalmologie.
RICHT Physiologie.
SANNIE..... Chimie biologique.
SÈNÈQUE.. Pathologie chirurgicale.
TROISIER.... Pathologie expérimentale.
TURPIN Pathologie médicale.
VIGNES..... Obstétrique.
WILMOTH.. Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens.

MM.

ALGLAVE... Pathologie chirurgicale.
BUSQUET..... Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT..... Physiologie.
GUENIOT..... Obstétrique.

MM.

LARDENNOIS.. Pathologie chirurgicale.
LEROUX.... Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE..... Parasitologie.
PHILIBERT..... Bactériologie.
VAUDESCAL..... Obstétrique.

IV. — AGRÈGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULÉ		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER ...	
CHIRAY		HEITZ-BOYER..	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		SCHWARTZ ...	
PASTEUR-VAL- LERY-RADOT.		VELTER	
SÉZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale.
LE LORIER ...	
LÉVY-SOLAL ...	
METZGER	

V. — CHARGES DE COURS.

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon PERE.

In memoria.

A ma MERE.

A mon BEAU-PERE.

*En témoignage d'affection et de reconnaissance
infinie pour leur bonté et leur vigilance jamais en
défaut.*

A ma SŒUR.

A mes FRERES.

A ma FIANCEE.

A mes AMIS.

A mon Président de thèse :

Monsieur le Professeur F. BEZANÇON,
Professeur de Clinique de la Tuberculose,
Médecin de l'Hôpital Laënnec,
Membre de l'Académie de Médecine,
Commandeur de la Légion d'Honneur.
Qui m'a fait le grand honneur d'accepter la prési-
dence de cette thèse, en témoignage de mon admira-
tion et de ma respectueuse reconnaissance.

A mes MAITRES de la Faculté de Médecine et des Hôpitaux
de Paris.

A mes MAITRES de la Faculté de Médecine de La Havane.

A Monsieur Gonzalo CASTELLON,

Secretario de los Colegios internacionales del Cristo.

*Qui a guidé mes premières études. Qu'il trouve ici
un témoignage de ma gratitude.*

A mes CAMARADES d'études.

INTRODUCTION

L'histoire de la médecine est jalonnée d'étapes dont chacune pourrait porter le nom d'une des grandes découvertes de la biologie. Il est superflu de rappeler l'élan qu'a donné à la médecine la notion de l'infection microbienne sortie de toutes pièces des découvertes de Pasteur. C'est sans doute le plus grand exemple que l'on puisse citer, mais il a été suivi de bien d'autres dont le rôle commence seulement à ressortir nettement. Ainsi, la conception d'un milieu intérieur à composition fixe due à Claude Bernard a donné lieu à de multiples syndromes se caractérisant par les modifications de la composition chimique des humeurs, ainsi que l'ont développé Achard et Loeper. La notion des sécrétions internes, entrevue également par Claude Bernard, puis étudiée par Brown-Séquard, Gley, etc., est à l'origine de toute la pathologie endocrinienne.

Le cadre des maladies allergiques, moins nettement défini que les précédentes, repose sur la notion d'anaphylaxie, découverte par Richet et Portier.

Certes, ces auteurs, lorsqu'ils ont fait leurs premières expériences, étaient loin de se douter des applications

médicales du phénomène étrange et paradoxal qu'ils venaient d'observer. Il a fallu multiplier les observations cliniques, chercher des rapprochements et établir le parallélisme des faits pathologiques avec l'expérimentation pour remarquer que certaines maladies pouvaient être la conséquence d'un phénomène analogue à l'anaphylaxie. Ce travail a été fait en grande partie par Widal et son école.

Les maladies allergiques constituent une série de faits où l'instabilité des humeurs, jointe à celle du système nerveux végétatif, joue le rôle prédominant. Il a donc semblé logique que ces maladies pouvaient être influencées par toute cause qui, par elle-même, constitue un facteur d'instabilité nerveuse et humorale. On a ainsi étudié ces maladies par rapport aux diverses conditions physiologiques et pathologiques.

Nous nous bornons dans ce travail à l'étude des maladies allergiques en rapport avec la grossesse. L'influence de la gestation a été étudiée isolément sur les différentes maladies que nous considérons aujourd'hui comme relevant de l'allergie, mais aucun travail d'ensemble n'a été tenté à notre connaissance sur ce sujet. Quelques observations qui nous ont été aimablement communiquées dans le service de M. le docteur Briand, de Saint-Maurice, nous ont permis d'ajouter certains éléments cliniques nouveaux aux données déjà publiées.

Avant d'aborder notre sujet proprement dit, nous avons résumé rapidement la conception des maladies allergiques (chapitre I). Nous avons ensuite relaté les principaux faits expérimentaux concernant les rapports de l'anaphylaxie et de la gestation (chapitre II). Etant donné la dépendance de l'état humoral de la gravité de celui des diverses phases du cycle menstruel, il nous a paru intéressant d'étudier l'influence de ces phases sur les maladies allergiques (chapitre III). Dans les deux chapitres sui-

vants, nous avons étudié l'influence de la grossesse sur l'évolution des maladies allergiques (chapitre IV), et l'influence de ces maladies sur la grossesse (chapitre V). Nous avons ensuite développé la conception allergique des accidents de la grossesse, en particulier la toxémie gravidique (chapitre VI). Nous avons ensuite examiné rapidement les rapports de l'allergie avec la lactation (chapitre VII). Nous avons cherché ensuite à ramener les phénomènes à des influences endocriniennes, ovariennes, hypothysaires, thyroïdiennes, etc., toutes glandes intéressées par les processus gravidiques (chapitre VIII).

Bien que nous n'ayons pu tirer des conclusions décisives de cette mise au point, il nous semble néanmoins que la connaissance des faits relatés dans ce travail peut être d'une réelle utilité pour le praticien.

CHAPITRE PREMIER

LA NOTION DES MALADIES ALLERGIQUES

Comme l'a récemment montré Tzanck, peu de mots ont donné lieu en médecine à tant d'interprétations différentes que l'allergie. Le terme est de von Pirquet qui l'a défini en 1904 de la façon suivante : « L'allergie est une *capacité réactionnelle différente* que peut acquérir l'organisme humain ou animal à la suite d'une maladie ou grâce à une préparation par des substances étrangères à l'organisme. »

Ainsi définie, l'allergie a un sens très large et englobe à la fois l'immunité, l'anaphylaxie, les diverses sortes d'idiosyncrasies, l'accoutumance, etc... Aussi, aujourd'hui, lorsqu'on parle de maladies allergiques, on lui attribue un sens qui rapproche l'allergie de l'anaphylaxie. Une maladie allergique est une maladie par hypersensibilité. Depuis quelques années, le terme *hyperergie*, d'une signification plus limitée, tend à se substituer à l'allergie, tout au moins chez les auteurs de langue allemande (Gerlach). Dans un autre sens, la définition de von Pirquet s'est révélée insuffisante, car elle suppose que l'allergie est toujours acquise.

Or, il semble bien qu'elle peut résulter d'une prédisposition héréditaire et qu'il existe une véritable constitution allergique, une diathèse allergique, comme l'appelle Kaemmerer.

Sur quels caractères peut-on se baser pour affirmer la nature allergique d'une maladie ? Ici, il semble bien que les auteurs sont plus ou moins exigeants et aboutissent à des résultats différents selon la méthode qu'ils emploient. Certains ont tendance à soupçonner la nature allergique d'un syndrome dès que celui-ci revêt une allure tant soit peu paroxystique. D'autres, plus difficiles, cherchent à démontrer les symptômes vasculaires, nerveux et humoraux du choc. Les modifications de la formule sanguine paraissent assez caractéristiques et les maladies paroxystiques s'accompagnant de leucopénie passagère avec plus ou moins d'éosinophilie sont facilement classées dans le cadre de l'allergie.

La pratique des tests cutanés a fait faire un grand progrès à la conception de l'allergie et aux Etats-Unis on n'admet guère la nature allergique d'un état pathologique, sans avoir cherché par des cuti-réactions répétées l'antigène déclanchant.

Il n'y a pas jusqu'à l'anatomie pathologique qui sert à étayer la pathogénie allergique de certaines maladies. Aschoff a trouvé que l'hyperergie s'accompagnait de lésions de caractères définis qui seraient tout à fait spécifiques. Cette conception est loin d'être admise par tous les auteurs et il semble bien que les lésions dites hyperergiques puissent se retrouver dans de nombreux cas purement infectieux et en tout cas n'ayant aucun rapport avec l'allergie.

Il faut dire que bien souvent l'hypothèse de l'allergie a été soulevée en désespoir de cause. L'allergie étant à la mode, cette étiquette est facilement collée sur une maladie dont on ne trouve pas d'autre pathogénie.

Pour clarifier un peu les idées, nous avons tenté une

première classification divisant les maladies allergiques en deux grands groupes : celles pour lesquelles l'hypothèse a été assez sérieusement vérifiée, et celles dont la nature allergique repose sur des bases incertaines.

1° *Maladies très probablement allergiques :*

Urticaire,
Œdème de Quincke,
Asthme,
Rhume des foins,
Migraine,
Épilepsie.

2° *Maladies dont la nature allergique est insuffisamment prouvée :*

Rhumatismes,
Goutte,
Eczéma,
Psoriasis,
Entéro-colites,
Méningites séreuses,
Intoxication gravidique, etc...

Bien entendu, même dans la première catégorie, nous ne voulons pas dire que tous les cas d'une même maladie relèvent du mécanisme allergique. Ce qui semble être prouvé, c'est que la maladie, dans certains cas, peut être provoquée par des phénomènes de cette nature.

CHAPITRE II

ANAPHYLAXIE ET GESTATION

Les seuls faits absolument certains concernant l'allergie sont les données expérimentales sur l'anaphylaxie. Aussi s'est-on adressé, pour élucider le problème des rapports de ces états avec la gravidité, à l'étude expérimentale sur divers animaux. Les animaux de choix pour l'étude de l'anaphylaxie sont le lapin et le cobaye. Or, les auteurs qui ont étudié l'influence de la gestation sur le choc anaphylactique sont arrivés à des résultats contradictoires, selon qu'ils ont travaillé sur l'un ou l'autre de ces animaux.

A notre connaissance, les premiers travaux concernant ce problème sont dus à Duran Raynalds (de Barcelone). Cet auteur a étudié le choc anaphylactique du cobaye du double point de vue du rôle de la gravidité et de la transmission héréditaire de l'état de sensibilisation.

Dans une première série d'expériences, les animaux ont été sensibilisés pendant la gestation et l'injection déclenchante a été faite le lendemain de la mise bas ou peu de

jours après. Dans tous ces cas, l'auteur a constaté que la mère était insensible à l'antigène ou ne faisait qu'un choc léger, alors que le nouveau-né parut sensibilisé et succomba à l'injection d'une dose minime d'antigène. Cet état de désensibilisation de la mère ne dure pas, il disparaît au bout de huit à quinze jours après la mise bas.

Dans une deuxième série d'expériences, celles-ci moins nombreuses, Duran Raynals a sensibilisé les animaux avant la conception et n'a constaté, dans ces cas, aucune désensibilisation : les animaux présentaient les mêmes phénomènes de choc que les témoins.

Peu de temps après les expériences de Duran Raynals, Lumière et Couturier se sont attaqués au même problème. Ces auteurs étaient d'abord orientés par le hasard. Ils ont en effet constaté que parmi les animaux réfractaires au choc anaphylactique, presque tous étaient des femelles gestantes. Ils ont alors repris la question par des recherches systématiques.

Les recherches de Lumière et Couturier ont été également faites sur le cobaye. Les animaux ont été sensibilisés avant la gestation et l'injection déclanchante pratiquée au cours de celle-ci s'est révélée inopérante ou ne déterminait que des troubles légers (prurit).

Les travaux de Duran Raynals d'une part, et ceux de Lumière et Couturier d'autre part, semblent montrer que la gestation s'accompagne chez le cobaye d'un état réfractaire au choc anaphylactique et que cet état réfractaire disparaît plus ou moins rapidement après la mise bas.

Quelques années après, Fernier, sous la direction du professeur Fruhinsholz (de Nancy), a repris la question, travaillant cette fois-ci sur la lapine. Or, cet auteur a montré que la gestation n'a aucune influence sur l'anaphylaxie

chez cet animal. La lapine gravide présente un choc anaphylactique comparable à celui des témoins, qu'elle ait été sensibilisée avant ou pendant la gestation.

L'étude expérimentale qui, *a priori*, devait apporter les données les plus sûres sur le problème qui nous occupe, laisse planer une incertitude complète. Force nous sera donc de demander à la clinique les renseignements les plus importants.

CHAPITRE III

RAPPORTS DES MALADIES ALLERGIQUES AVEC LE CYCLE MENSTRUEL

Il n'y a eu, à notre connaissance, aucune étude expérimentale sur les relations entre le choc anaphylactique et le cycle ovarien. Par contre, il existe de nombreuses données cliniques, témoignant d'une fréquente coïncidence de certaines maladies allergiques avec certaines phases du cycle génital de la femme.

Il existe de nombreuses observations d'urticaire, d'œdème de Quincke et d'épilepsie cataméniale. Pour l'asthme, les observations sont plus rares. Aussi, avons-nous cru intéressant de relater le cas de notre observation n° 2 où les crises d'asthme survenaient régulièrement dans les jours qui précèdent les règles pour disparaître au moment où survient l'écoulement menstruel.

Il semble que la peau subisse une sorte de sensibilisation pendant les règles (Joltrain) et cette sensibilité donne

lieu à diverses manifestations : œdème de Quincke, eczéma, herpès, urticaire, etc...

Quant aux rapports de l'épilepsie avec le règles, ils ont fait l'objet d'études nombreuses et importantes. Rebattu, Sedaïllan et Mollon ont étudié à ce point de vue quatre-vingt-huit épileptiques. Chez treize d'entre elles, la première crise est survenue soit le jour même des premières règles, soit dans les quelques jours qui suivirent ou précédèrent celles-ci. Parmi ces treize malades, six présentèrent par la suite des crises coïncidant régulièrement avec leurs périodes menstruelles. Le cas que nous relatons dans notre observation n° 1 appartient à cette catégorie : début aux premières règles, d'abord crises menstruelles, puis espacement grâce sans doute au traitement.

Van der Berg a constaté le début des crises à la puberté dans 7 cas sur 10 femmes. Sur les sept, une fois seulement les crises ont revêtu par la suite une allure menstruelle et cessèrent complètement à la ménopause. Une observation de Kinnier Wilson est encore plus intéressante. C'est une malade qui n'a eu que deux crises dans sa vie : la première à la puberté, la seconde à la suppression de ses règles.

Toulouse et Marchand ont critiqué le rôle des règles dans le déterminisme des crises d'épilepsie, bien qu'ils aient pu le constater dans 20 p. 100 des cas qu'ils ont observés. Mais d'après ces auteurs, les règles joueraient seulement le rôle de « collecteurs des accès au détriment des autres jours du mois ».

Il est vrai que la littérature est aussi riche de cas dans lesquels les accès d'épilepsie commencent précisément lorsque les règles sont supprimées, soit par la ménopause naturelle, soit à la suite de la castration, soit encore, comme nous allons le voir, par la grossesse.

Les cas d'épilepsie de la ménopause sont nombreux : Rebattu, Sedaïllan et Mollon en ont vu trois sur 30 cas de

femmes épileptiques ménopausiques. Sanchis Banus a pu suivre l'épilepsie « climatérique » chez trois malades, les crises survenant aux jours correspondant aux règles supprimées.

Ces faits ont amené certains auteurs à préconiser la castration comme traitement de l'épilepsie. La castration, soit chirurgicale, soit de préférence par l'action des rayons X, aurait donné un certain nombre de bons résultats à Winter et à Fränkel.

On est donc en présence de deux séries de faits contradictoires : d'une part, les règles facteurs déclanchants de l'épilepsie, et d'autre part la suppression des règles comme cause d'épilepsie. Dans un chapitre ultérieur, nous allons tenter une explication de cette contradiction.

CHAPITRE IV

L'INFLUENCE DE LA GROSSESSE SUR LES MALADIES ALLERGIQUES

On a vu dans un des chapitres précédents que l'expérimentation n'a pas donné de résultats concordants quant à l'influence de la gestation sur le choc anaphylactique.

L'étude des cas cliniques présente la même discordance, de sorte qu'il est impossible de dire si la grossesse a une influence favorable ou défavorable sur les maladies allergiques.

Il n'existe aucune de ces maladies dans laquelle la grossesse ne puisse avoir une influence tantôt aggravante, tantôt au contraire améliorante.

En ce qui concerne l'asthme, Frugoni, puis Fernier ont décrit des cas appartenant aux deux extrêmes. Dans une première série de cas, des crises d'asthme déjà existant s'espacent ou même disparaissent complètement pendant

la grossesse pour réapparaître après. Notre observation n° 2 est un exemple typique de cette éventualité.

Dans une deuxième série de cas, la grossesse joue au contraire un rôle aggravant et peut même être la cause occasionnelle d'une première crise qui se répétera ensuite après l'accouchement. Notre observation n° 3 en donne un exemple. Notons que dans cette observation le premier accouchement générateur d'asthme déterminait en même temps des perturbations humorales profondes dans le sens d'une insuffisance ovarienne ou peut-être hypophysaire, ainsi qu'en témoignent les modifications des règles, l'obésité, etc. Nous reviendrons plus loin sur la signification d'une telle perturbation.

L'urticaire serait fréquent au cours de la grossesse d'après Joltrain. Par contre, la migraine subirait très fréquemment une atténuation du fait de la gestation. Il ne semble pas y avoir d'ailleurs aucune étude systématique à cet égard.

Les rapports de l'épilepsie et de la grossesse ont été beaucoup mieux étudiés. Toute une série d'auteurs classiques, tels que Pinard, Tardieu, Wallich, etc. Marchant a donné à ces opinions une base statistique en se fondant sur quarante-huit observations de grossesses chez des épileptiques. Parmi tous ces cas, onze seulement présentèrent une suspension complète des crises pendant la gestation. Dans tous ces cas, le retour des règles amenait également le retour des crises d'épilepsie.

Il est non moins certain que la grossesse amène parfois une aggravation de l'épilepsie. Les crises deviennent plus fréquentes et plus graves. Un certain nombre de tels cas ont été observés par Fernier. Notre observation n° 1 témoigne également de l'existence de telles aggravations pouvant aller jusqu'à la provocation d'un véritable état de

mal. Cette observation est intéressante encore d'un autre point de vue. Elle montre, et nous n'avons pu trouver aucun cas semblable dans la littérature, que la grossesse peut constituer une sorte de désensibilisation, supprimant les crises complètement, du moins autant qu'on puisse en juger jusqu'ici. Est-ce d'ailleurs la grossesse qui a déterminé la désensibilisation dans ce cas ? Il est infiniment plus vraisemblable que c'est l'état de mal qui est à l'origine d'une sorte d'épuisement du pouvoir réactionnel, comme cela se voit parfois après certaines crises particulièrement intenses, dans la plupart des maladies allergisantes. En tout cas, il s'agit d'un fait tout à fait exceptionnel et il serait absolument erroné d'envisager désormais la grossesse comme un facteur de guérison de l'épilepsie.

CHAPITRE V

INFLUENCE DES MALADIES ALLERGIQUES SUR L'EVOLUTION DE LA GROSSESSE

Nous serons très bref sur ce point qui a été très peu étudié et sur lequel on ne possède que des données éparses.

Il ne semble pas qu'en dehors de l'épilepsie on ait signalé des complications obstétricales au cours de maladies allergiques. Certes, la survenue d'une crise d'asthme au cours d'une grossesse avancée s'accompagne parfois de phénomènes très alarmants et qui font craindre l'avortement ou la mort du fœtus *in utero* (Storm van Leeuwen), mais le fait n'a jamais été constaté.

Par contre, l'avortement est signalé au cours de crises d'épilepsie pendant la grossesse, et Fernier a observé un cas où l'avortement s'était produit pendant une crise. Cette crise est survenue la nuit, sans que la malade s'en aperçoive (comme cela arrive souvent chez les épileptiques) et « à son réveil, elle trouve un fœtus entre ses jambes ». C'était une malade chez laquelle la grossesse avait une influence nettement aggravante sur l'épilepsie et dès le

début de la gestation les crises devenaient plus fréquentes et plus intenses.

Il s'agit cependant là de faits exceptionnels, et dans l'ensemble les maladies allergiques n'ont guère d'influence sur l'évolution de la grossesse.

Nous voudrions encore attirer l'attention sur un point thérapeutique, c'est l'emploi de médicaments contenant de l'extrait de lobe postérieur de l'hypophyse au cours de la grossesse avancée. On sait que de tels médicaments sont très employés dans l'asthme où ils se révèlent d'une grande efficacité. Il nous semble cependant qu'au cours de la grossesse leur emploi doit être proscrit à cause des dangers d'avortement ou de tétanisation de l'utérus.

CHAPITRE VI

THEORIE ALLERGIQUE DE L'INTOXICATION GRAVIDIQUE

On sait depuis les travaux d'Abderhalden qu'il existe au cours de la gestation une destruction exagérée de matières albuminoïdes grâce à la présence dans le sang de certains ferments protéolytiques. L'existence de tels ferments a été interprétée comme une réaction de défense de l'organisme maternel contre les matières protéiques d'origine placentaire ou fœtale.

En admettant donc que cette protéolyse est insuffisante, les albumines étrangères peuvent créer chez la mère un état de sensibilisation générateur de choc.

Telle est la méthode qui a été émise et défendue par Freund, par Hussy et qui a été vivement critiquée par Kaemmerer.

Au point de vue expérimental, on a cherché si l'extrait placentaire pouvait donner naissance à de la sensibilisation.

Zweifel a conclu par la négative. Par contre, le sang et l'urine des éclamptiques s'est montré immédiatement toxique dès la première injection chez le cobaye (Lévy-Solal et Tzanck).

Au point de vue clinique, l'analogie avec les états allergiques est assez vague. Il s'agit évidemment souvent de phénomènes paroxystiques, de convulsions, de faits relevant d'un mécanisme de spasme vasculaire, mais ces derniers ne font guère partie du tableau habituel de l'allergie. D'autre part, le fait que les intoxications gravidiques s'accompagnent de migraine, d'urticaire, etc., ne constitue pas une preuve suffisante. Ajoutons que l'éclampsie s'accompagne toujours d'une élévation de la tension artérielle, symptôme tout à fait anormal pour un choc allergique.

Notons cependant que sous le nom d'intoxication gravidique on englobe des faits très disparates. Si la nature allergique de l'éclampsie et, d'une façon générale, des phénomènes toxiques tardifs de la grossesse, est très peu probable, il n'en est pas de même des accidents précoces comme les vomissements incoercibles. Mais là aussi les preuves sont insuffisantes, bien qu'il n'y ait pas d'arguments contraires non plus. De nouvelles recherches seules pourront sérier les cas et établir le rôle possible de l'allergie dans certaines manifestations toxiques de la grossesse.

CHAPITRE VII

LACTATION ET ALLERGIE

Au cours de l'allaitement, la femme se comporte généralement en face de l'allergie comme au cours de la grossesse. Si la grossesse a eu une influence suspensive sur les manifestations allergiques, cette influence persiste pendant la lactation et les crises ne réapparaissent qu'au moment du retour de couches. Cette éventualité, qui paraît être la règle, montre bien que dans l'influence favorable de la grossesse, c'est le fonctionnement ovarien qui importe, ainsi que nous le verrons dans un instant.

Par contre, dans les cas où la gestation a eu une influence aggravante sur la maladie, cette influence aggravante ne survit guère à la délivrance. Il est vrai qu'il faut tenir compte ici du fait de l'intervention médicale. En effet, on déconseille généralement aux mères qui ont présenté pendant la grossesse des accidents allergiques, d'allaiter leur enfant. Du fait de l'intervention de ce facteur, il est assez difficile de se rendre compte de la façon dont auraient évolué les phénomènes si la mère avait allaité. Cependant,

dans les quelques cas où l'allaitement maternel a eu lieu, il ne semble pas que l'aggravation de la maladie allergique ait persisté pendant la lactation.

On possède également peu de renseignements sur l'action propre de l'allaitement. Théoriquement, dans certains cas, la résorption des albumines propres du lait pourrait constituer un facteur d'allergie. Pratiquement, le fait n'a pas été constaté et n'a même pas été recherché. Il ne semble pas y avoir eu de recherches expérimentales sur la sensibilité de la mère pour son propre lait.

CHAPITRE VIII

ESSAI D'INTERPRETATION ENDOCRINIENNE

Le rôle des glandes à sécrétion interne a toujours été beaucoup étudié au cours des états anaphylactiques et allergiques. On a tour à tour incriminé l'hyperthyroïdie (Kepinow, Widal), l'insuffisance surrénale, l'hyperovarie, etc., comme facteurs de la prédisposition aux états de choc.

Aucune de ces opinions n'a pu prévaloir, car on a pu constater des maladies allergiques chez des sujets qui présentaient des perturbations fonctionnelles des diverses glandes endocrines dans un sens ou dans l'autre. Ce qu'il est cependant intéressant de noter, c'est qu'il existe presque constamment un déséquilibre endocrinien chez les malades allergiques.

Nous croyons en effet que peu importe le sens de ces modifications, l'essentiel c'est qu'il y ait un dérèglement. Cela suffit pour qu'à sa faveur le malade soit prédisposé aux chocs.

Une telle conception, nous semble-t-il, permet d'expli-

quer les divergences entre les faits que nous avons décrits, aussi bien au point de vue expérimental qu'au point de vue clinique. Nous avons vu, en effet, qu'il y avait trois cas :

- a) Effet favorable de la grossesse ;
- b) Effet aggravant de la grossesse ;
- c) Effet nul.

Pour expliquer ces divergences, nous allons rapidement rappeler le cycle génital de la femme au point de vue endocrinien.

On sait que l'ovaire possède deux sécrétions internes : la sécrétion de l'hormone folliculinaque et celle de l'hormone du corps jaune. Tout le cycle est régi par le jeu de ces deux hormones. La folliculine agit sur la maturation de l'œuf enfermé dans son follicule. Puis l'œuf mûr rompt le follicule et passe dans les trompes. A l'endroit de la rupture folliculaire se développe une cicatrice constituant le corps jaune. A partir du moment où la ponte ovulaire a eu lieu, c'est l'hormone du corps jaune ou hormone lutéinique qui domine le cycle. Sa fonction est de préparer la muqueuse utérine à la nidation de l'œuf fécondé. Ici, deux cas se présentent selon que l'œuf est fécondé ou non. Si l'œuf est fécondé, le corps jaune prend un développement considérable et la sécrétion folliculinaque est supprimée. Si l'œuf n'est pas fécondé, un nouveau follicule se met à mûrir et la folliculine détermine une sorte d'avortement des phénomènes nidatoires. C'est cet avortement qui constitue les règles.

Au point de vue de la menstruation, le cycle ovarien constitue deux phases : une phase folliculinaque allant du début des règles jusqu'à la ponte ovulaire, et une phase lutéinique durant depuis la ponte ovulaire jusqu'au début

des règles suivantes. En cas de grossesse, la phase folliculinique est supprimée, et durant la grossesse l'ovaire ne constitue qu'un corps jaune.

On peut admettre alors que l'état allergique de certaines femmes dépend de la phase folliculinique, alors que chez d'autres c'est la phase lutéinique qui est propice aux manifestations allergiques. Il est alors évident que les sujets chez lesquels la phase folliculinique est supprimée par la grossesse, les phénomènes allergiques ne surviennent plus. Par contre, les femmes dont la phase lutéinique est allergisante seront défavorablement influencées par la grossesse.

Ajoutons encore que ce schéma se complique du fait de l'intervention de l'hypophyse qui règle l'activité de l'ovaire.

En ce qui concerne les femmes dont l'état allergique ne subit aucune modification du fait de la grossesse, celles-ci possèdent sans doute un facteur sensibilisant indépendant des glandes endocrines génitales.

Bien entendu, nous n'avancons cette explication qu'à titre d'hypothèse, mais elle cadre fort bien avec les observations cliniques. Ce sont en effet généralement les femmes ayant des crises coïncidant avec les règles qui sont favorablement influencées par la grossesse.

Une telle conception, si elle se vérifie, a en outre l'avantage de pouvoir servir de base à une opothérapie ovarienne rationnelle de certains états allergiques.

OBSERVATION N° 1

Etat de mal épileptique au cours du travail

Mme L..., âgée de 32 ans, a été suivie pendant sa grossesse à cause d'accidents convulsifs devenus fréquents à partir du sixième mois.

Il s'agit d'une jeune femme, primipare, atteinte d'épilepsie essentielle dont le début remonte à la puberté. Au dire de la malade, les premières crises ont coïncidé avec l'installation des règles. Entre l'âge de 13 et 16 ans, les crises étaient assez fréquentes, survenant presque tous les mois. Par la suite, elles se sont espacées et l'on ne note guère que deux ou trois crises par an. D'ailleurs, la malade suivait régulièrement un traitement gardénalique.

Il y a quatre ans, elle a fait une fausse couche spontanée (?) de trois mois et n'a noté aucune modification dans le rythme des crises.

Le 4 mai 1935, alors qu'elle était enceinte de six mois, elle a fait une crise convulsive, mais elle n'a consulté que devant la répétition des accès. Ayant eu quatre crises dans l'espace de dix jours, elle consulte le 16 mai. Craignant des accidents éclamptiques, on hospitalise la malade et on lui fait subir un certain nombre d'exams.

Urée sanguine = 0 gr. 35.

Réaction de Bordet-Wassermann : négative.

L'examen clinique ne révèle rien d'anormal. La malade est bien constituée; son état général est excellent. Tension

artérielle = $13-7 \frac{1}{2}$. Aucune anomalie obstétricale. Pas d'albumine, ni sucre dans les urines.

On écarte donc l'hypothèse d'éclampsie; on prescrit 10 centigrammes de gardénal par jour et la malade sort le 25 mai.

Elle revient régulièrement toutes les semaines à la consultation. Malgré le gardénal, elle a quelques crises, environ une tous les quinze jours.

Elle est admise à la Maternité le 2 août. Le 8 août, en même temps qu'apparaissent les premières douleurs, la malade entre en convulsions et présente une crise qui dure trois heures, suivie de coma. Dans la nuit, de nouvelles convulsions apparaissent. On fait 20 centigrammes d'acétylcholine sous-cutanée. Les convulsions cèdent, mais la malade est dans le coma. Cependant, la dilatation se poursuit et à la survenue d'une nouvelle crise convulsive, on pratique l'accouchement au forceps. Celui-ci est d'ailleurs facile. L'enfant est normal et viable.

Avant la délivrance, une nouvelle crise apparaît qui cesse aussitôt après la délivrance artificielle. Les suites de couches se déroulent sans aucun incident. On déconseille l'allaitement maternel à cause de la fatigue de la mère. Celle-ci quitte la Maternité le 1^{er} septembre.

La malade et l'enfant ont été suivis de près jusqu'à la fin de 1936. Ce dernier se développe normalement, n'a pas présenté de crises convulsives.

Mais c'est surtout la mère qui semble jusqu'ici complètement guérie et n'a pas eu une seule crise depuis son accouchement, bien qu'elle ait complètement abandonné le gardénal depuis plus de six mois.

OBSERVATION N° 2

Crises d'asthme menstruelles supprimées par la grossesse

Mme G..., âgée de 29 ans, 3^e pare, a accouché à la Maternité le 30 mars 1935. Accouchement normal. Aucune histoire obstétricale. Elle a déjà eu deux enfants bien portants, âgés respectivement de 5 et 2 ans.

Il s'agit d'une asthmatique, fille d'une mère asthmatique. Ses crises d'asthme sont tantôt typiques, nocturnes, tantôt revêtant une forme intermédiaire avec le rhume des foins, constituant un mélange de dyspnée et d'éternuements. Son cœur paraît normal. Une radiographie pulmonaire n'a rien révélé.

Ce qui frappe dans son histoire, c'est la régularité des crises en rapport avec le cycle menstruel. Elles débutent deux ou trois jours avant les règles et cessent presque toujours au moment où celles-ci apparaissent.

Il est non moins frappant de constater qu'au cours de ses trois grossesses, les crises ont radicalement disparu.

Elle a allaité son premier enfant pendant six mois et les crises d'asthme faisaient défaut jusqu'au sevrage.

Il en était de même pendant sa seconde grossesse et les crises ont réapparu au retour de couches.

Cette fois-ci, elle aurait fait un petit accès au moment de sa sortie, mais il s'agissait plutôt d'un rhume des foins, sans beaucoup de dyspnée.

Nous avons appris qu'au bout de deux mois d'allaitement, les crises sont revenues aux premières règles.

Aucun des enfants n'a présenté jusqu'ici de crises d'asthme.

OBSERVATION N° 3

Espacement et atténuation des crises d'asthme et de migraine pendant la grossesse

Mme Lou..., âgée de 42 ans, avait eu cinq grossesses, dont la dernière remonte à l'âge de 35 ans. Cette femme est sujette à de fréquentes migraines alternant avec quelques crises d'asthme. Il ne semble pas y avoir de rapport avec les règles.

Au dire de la malade, les troubles auraient débuté à l'âge de 24 ans, après la première grossesse. En même temps, elle s'est mise à grossir, et elle pèse actuellement 97 kilos contre environ 60 à cet âge-là.

Depuis cette même époque, ses règles sont devenues peu abondantes et douloureuses, alors qu'auparavant elles auraient été d'une abondance moyenne et indolores. Actuellement, elle aurait des règles très peu abondantes.

La malade a remarqué que pendant ses grossesses, son

asthme disparaissait presque complètement et les migraines, au lieu de survenir en moyenne deux fois par semaine, s'espaçaient considérablement. Une fois, elle serait restée sans crise pendant trois mois, depuis le sixième mois de la grossesse jusqu'à l'accouchement. Pendant l'allaitement, il y avait le même espacement.

A chaque fois, le retour de couches amenait le rythme et l'intensité habituelle des crises d'asthme et de migraine.

CONCLUSIONS

1° Un certain nombre d'états morbides ont été attribués à un état particulier de sensibilité de l'organisme, état désigné communément sous le nom d'allergie. L'origine allergique est le mieux démontrée pour certains asthmes, urticaires, épilepsies, etc...

2° Il existe des données expérimentales contradictoires quant à l'influence de la gestation sur l'allergie. La gestation a tantôt un effet favorisant, tantôt au contraire un effet empêchant sur les manifestations anaphylactiques.

3° Chez la femme, il semble exister des variations cycliques de la sensibilité allergique suivant les périodes menstruelles. Ces variations se font tantôt dans un sens, tantôt dans l'autre.

4° Il en est de même de l'influence de la grossesse. Dans une certaine proportion des cas, la grossesse suspend les crises des maladies allergiques. Dans d'autres cas, au contraire, la gravité aggrave ces maladies. Elle peut même constituer la cause occasionnelle d'une première crise qui se répétera ensuite après l'accouchement.

5° L'influence des crises de maladies allergiques sur

l'évolution de la grossesse est insignifiante. Les complications obstyétricales, en particulier l'avortement, sont exceptionnelles.

6° La théorie allergique de l'intoxication gravidique semble aujourd'hui insuffisamment prouvée. Quant à l'éclampsie, cette explication paraît même contraire à toute logique.

7° La lactation prolonge l'effet de la grossesse, bien que souvent l'effet aggravant de cette dernière disparaisse avec la délivrance.

8° Nous avons tenté d'expliquer l'influence de la gestation par le jeu des hormones ovariennes. Les femmes dont l'état allergique est favorisé par la phase folliculaire sont favorablement influencées par la grossesse, alors que chez celles qui se trouvent surtout sensibilisées pendant la phase lutéinique, la gestation exerce une influence aggravante.

BIBLIOGRAPHIE

- DURAN-RAYNALS. — Revue exp. d'Obst. et Gynéc., oct. 1920.
FERNIER. — Th. Nancy, 1925.
FRAENKEL. — Zentrbl. f. Gynäk., sept. 1924.
FRUGONI. — Il policlinico, 1922, p. 136 (sez. med.).
JOLTRAIN. — Les urticaires. Paris, Doin, 1930.
KAEMMERER. — Allergische Diathese. Munich, 1926.
KEPINOV. — Soc. Biol., 2 mai 1922.
LEVY-SOLAL et TZANCK. — Acad. des Sc., 9 juillet 1923.
LUMIERE et COUTURIER. — Acad. des Sc., 10 mars 1921 et
2 février 1922.
MARCHAND. — Revue Neurol., déc. 1922.
V. PIRQUET. — Ergebn. inner. Med., 1904, t. 1.
REBATTU, SEDAILLAN et MOLLON. — Journ. Méd. Lyon,
5 juillet 1923.
SANCHIS-BANUS. — Arch. de Neuro-Biologia, Madrid, septem-
bre 1920.
STORM van LEEUWEN. — Allergische Krankheiten, Berlin,
1928.
TOULOUSE et MARCHAND. — Gaz. des Hôp., 23 déc. 1925.
WIDAL, ABRAMI et de GENNES. — Presse Méd., 6 mai 1922.
WINTER. — Münch. Med. Wechsft., 14 sept. 1923.

Vu :
Le Doyen,
ROUSSY

Vu :
Le Président de la Thèse,
BEZANÇON

Vu et permis de l'Académie :
Le Recteur de l'Académie,
CHARLÉTY

